

## FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon

# Czy wybór $\beta$ -adrenolityku w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z tachykardią i otyłością ma znaczenie? Przypadek kliniczny z omówieniem

Does the choice of  $\beta$ -adrenolytic drug in the treatment of hypertension associated with tachycardia and obesity matter? Clinical case with discussion

**Marcin Barylski**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE**

Nebivolol jest lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym III generacji o właściwościach naczyniorozszerzających. To najbardziej selektywny lek z grupy leków  $\beta$ -adrenolitycznych, wykazujący 300-krotnie większe powinowactwo do receptora  $\beta_1$  niż do receptora  $\beta_2$ . Nebivolol stymuluje śródbłonkową syntazę do endogennej produkcji tlenu azotu, który ma działanie ochronne, przeciwzapalne, antyagregacyjne, antyproliferacyjne i antyoksydacyjne. Jako jedyny  $\beta$ -adrenolityk wykazuje ponadto unikatową właściwość stymulacji receptorów  $\beta_3$  w tkance tłuszczowej, co sprawia, że jest optymalnym  $\beta$ -adrenolitykiem u pacjentów z nadwagą, otyłością lub zespołem metabolicznym.

*Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (1), 1–6***Słowa kluczowe:** *nebiwolol, receptor  $\beta_3$ , nadciśnienie tętnicze, otyłość***ABSTRACT**

Nebivolol is a third-generation  $\beta$ -adrenolytic drug with vasodilator properties. It is the most selective  $\beta$ -blocker drug, showing a 300-fold higher affinity for the  $\beta_1$  receptor than for the  $\beta_2$  receptor. Nebivolol stimulates endothelial synthase to endogenous production of nitric oxide, which has protective, anti-inflammatory, anti-aggregating, antiproliferative and antioxidant effect. It is also the only one  $\beta$ -adrenolytic agent, which has a unique property of stimulating  $\beta_3$  receptors in adipose tissue, what makes that it is an optimal  $\beta$ -blocker in patients with overweight, obesity and metabolic syndrome.

*Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (1), 1–6***Key words:** *nebiwolol,  $\beta_3$  receptor, arterial hypertension, obesity***Adres do korespondencji:**

dr n. med. Marcin Barylski, FESC  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Wojskowej Akademii Medycznej, Centralny Szpital Weteranów  
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź  
tel. 42 639 30 80, faks 42 639 30 80  
e-mail: mbarylski3@wp.pl

## OPIS PRZYPADKU

Urzędnik w wieku 45 lat, leczony od 10 lat z powodu hipercholesterolemii, został przyjęty do kliniki z powodu utrzymujących się od około 4 miesięcy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego (w granicach 165–170/90–95 mm Hg). Dodatkowo pacjent zgłaszał występującą od około 6 miesięcy przyspieszoną czynność serca (90–100/min). Chory nie przestrzegał zasad zdrowego stylu życia (nie zwracał uwagi na kaloryczność posiłków, dosalał pokarmy, nie prowadził regularnie aktywności fizycznej). Nigdy nie palił tytoniu, alkohol spożywał okazjonalnie. Matka pacjenta cierpi na nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów, w 61. roku życia przeżyła udar niedokrwieny mózgu, natomiast ojciec choruje na cukrzycę typu 2 i przewlekłą obturacyjną cho-

robę płuc. Siostra pozostaje w dobrym zdrowiu. Chory obecnie przyjmuje simwastatinę w dawce 20 mg.

## DIAGNOSTYKA

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarowy rytm serca 102/min, czyste, głośnie tony serca o prawidłowej akcentuacji oraz brak zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Brzuch pacjenta był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Ciśnienie tętnicze, wynoszące 160/95 mm Hg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), było takie samo na obu kończynach górnych. U pacjenta występowała otyłość — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) był równy 34,8 kg/m<sup>2</sup>. Innych istotnych nieprawidłowości nie wykazano.

**Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych**

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
<b>Krew</b>		
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	14,6	12–16
Odsetek hematokrytu (%)	42,9	37–47
Stężenie sodu [mmol/l]	142	135–145
Stężenie potasu [mmol/l]	4,3	3,5–5,5
Stężenie glukozy [mg/dl]	84	70–99
Stężenie kwasu moczowego [mg/dl]	4,8	3–6,8
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,86	0,6–1,2
GFR według MDRD [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	102	≥ 90
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	216	< 190
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	134	< 115 — małe lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 — duże ryzyko < 70 — bardzo duże ryzyko
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	36	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	228	< 150
Stężenie AIAT [j./l]	25	< 40
<b>Mocz</b>		
Gęstość względna [g/ml]		1,018
Białko		Nieobecne
Ciała ketonowe		Nieobecne
Glukoza		Nieobecna
<b>Osad</b>		
Nabłonki płaskie (w p.w.)		Pojedyncze
Erytrocyty (w p.w.)		Nieobecne
Leukocyty (w p.w.)		1–2
Bakterie		Nieliczne

GFR (*glomerular filtration rate*) — przesączanie kłębuszkowe; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; w p.w. — w polu widzenia

## Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

### Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniu EKG stwierdzono normogram, miarowy rytm zatokowy wynoszący 100/min oraz niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. Nie uwidoczniiono cech niedokrwienia mięśnia sercowego i przerostu lewej komory.

### Badanie echokardiograficzne

Jamy serca miały wielkość w granicach normy, grubość mięśnia lewej komory była prawidłowa (przegroda 0,9 cm, ściana tylna 1,0 cm), nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Frakcja wyrzutowa lewej komory (EF, *ejection fraction*) wynosiła 65%, parametry napełniania lewej komory były prawidłowe. Wykazano zwłóknienia płatków zastawki mitralnej i jej umiarkowaną niedomykalność, pozostałe przepływy były w normie, bez płynu w worku osierdziowym.

### Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej

W badaniu USG uwidoczniiono wątrobę o wzmożonej echogeniczności mięszu — stłuszczenie, bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe były nieposzerzone, a pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez złożeń. Trzustka również była niepowiększona, o prawidłowej echogeniczności, jednorodna, śledziona także jednorodna i niepowiększona. Nerki miały prawidłowe: wielkość, kształt i położenie, bez zastoju i bez złożeń. Duże naczynia i wę-

zły chłonne zaotrzewnowe były prawidłowe. Pęcherz moczowy był pusty, prostata niepowiększona.

### Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

Wynik całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego zawarto w tabeli 2.

### Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera

W badaniu EKG metodą Holtera stwierdzono wiodący rytm zatokowy, z 268 dodatkowymi pobudzeniami pochodzenia nadkomorowego, oraz tendencję do tachykardii zatokowej. Nie wykazano istotnych pauz ani okresów bradykardii. Minimalna częstość rytmu serca wynosiła 59/min w godzinach nocnych, maksymalna zaś 136/min w godzinach dziennych. Średnia częstość rytmu w ciągu doby była równa 92/min.

### Badanie dna oka

W badaniu dna oka uwidoczniiono cechy retinopatii nadciśnieniowej I stopnia oraz druzy w plamkach obu oczu.

## ROZPOZNANIE

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych, oprócz dyslipidemii aterogennej i otyłości brzusznej, rozpoznano nadciśnienie tętnicze 2. stopnia, tachykardię, stłuszczenie wątroby oraz retinopatię nadciśnieniową I stopnia. Poinformowano chorego o zasadach postępowania nefarmakologicznego (modyfikacja diety, zmniejszenie spożycia soli,

**Tabela 2. Wynik całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego**

Czas trwania monitorowania: 24 h 00 min							
Okres snu: 22:00–06:00				Godzina wstania z łóżka — brak danych			
Liczba pomiarów poddawanych interpretacji: 82 z 82 (100%)							
Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc): 82/66/16							
		SBP	DBP			SBP	DBP
Średnia wartość BP [mm Hg]	Cała doba	154,4	88,6	Minimalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	126	68
	Czuwanie	164,2	92,6		Sen	112	84
	Sen	136	84,2				
Ładunek BP (%)	Czuwanie	85	52,4	Maksymalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	176	98
	Sen	28,2	27,4		Sen	148	82
Dobowy profil BP	Nocny spadek BP (%)	–17,2	–9,1	Zmienność BP (SD)	Czuwanie	12,6	10
	BP noc/BP dzień	0,83	0,91		Sen	6,4	4,8
	Poranny wzrost BP [mm Hg]	16,8	9,5				

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

zwiększenie aktywności fizycznej, redukcja masy ciała), wdrożono terapię farmakologiczną, zalecono regularne pomiary ciśnienia tętniczego i tętna w warunkach domowych i kontrolną wizytę w poradni za 4 tygodnie w celu weryfikacji efektów leczenia.

### Wybór schematu terapii farmakologicznej

Zalecono następujący schemat farmakoterapii:

- nebiwolol w dawce 5 mg raz/dobę rano;
- telmisartan w dawce 40 mg raz/dobę rano;
- atorwastatynę w dawce 40 mg raz/dobę wieczorem.

### Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Wartości ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnej wizyty wynosiły 136/84 mm Hg (średnia z 2 pomiarów), tętno było równe 75/min, w pomiarach domowych zaś — 130/80 mm Hg, tętno — 70/min (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą; tab. 3). W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego oraz tętna utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne. Dodatkowo przypomniano pacjentowi o zasadach modyfikacji stylu życia, konieczności redukcji masy ciała, regularnym przyjmowaniu leków oraz kontroli ciśnienia tętniczego.

### OMÓWIENIE

Na tle całej klasy leków  $\beta$ -adrenolitycznych nebiwolol wyróżnia się unikatowymi właściwościami. Cechuje się najwyższą kardioselektywnością i pod tym względem

3,5-krotnie przewyższa superselektywny bisoprolol. Jako jedyny lek III generacji wybiórczo działa na receptory  $\beta_1$ . Ta wyjątkowa selektywność nebiwololu sprawia, że powoduje on mniej działań niepożądanych typowych dla innych, nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków, co jest jedną z głównych przyczyn odstawiania tych preparatów. Wysoka kardioselektywność wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka działań niepożądanych metabolicznych (gospodarki węglowodanowej i lipidowej), ze strony oskrzeli i naczyń obwodowych [1–3]. Drugim ważnym mechanizmem działania nebiwololu jest rozszerzenie naczyń przez stymulację śródbłonkowej syntazy do endogennej produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), który ma działanie ochronne, przeciwzapalne, antyagregacyjne, antyproliferacyjne i antyoksydacyjne, a więc przeciwmiażdżycowe — ma to szczególnie zalety u młodszych osób, z perspektywą wieloletniego stosowania tego leku.

Dzięki tym właściwościom nebiwolol korzystniej niż starsze  $\beta$ -adrenolityki wpływa na centralne ciśnienie tętnicze oraz podatność naczyń. Wreszcie, ponieważ efekt uwalniania NO ma charakter systemowy, dotyczy także ciał jamistych prącia, czym tłumaczy się potwierdzoną w wielu badaniach wyższość nebiwololu nad innymi  $\beta$ -adrenolitykami w zakresie wpływu na erekcję.

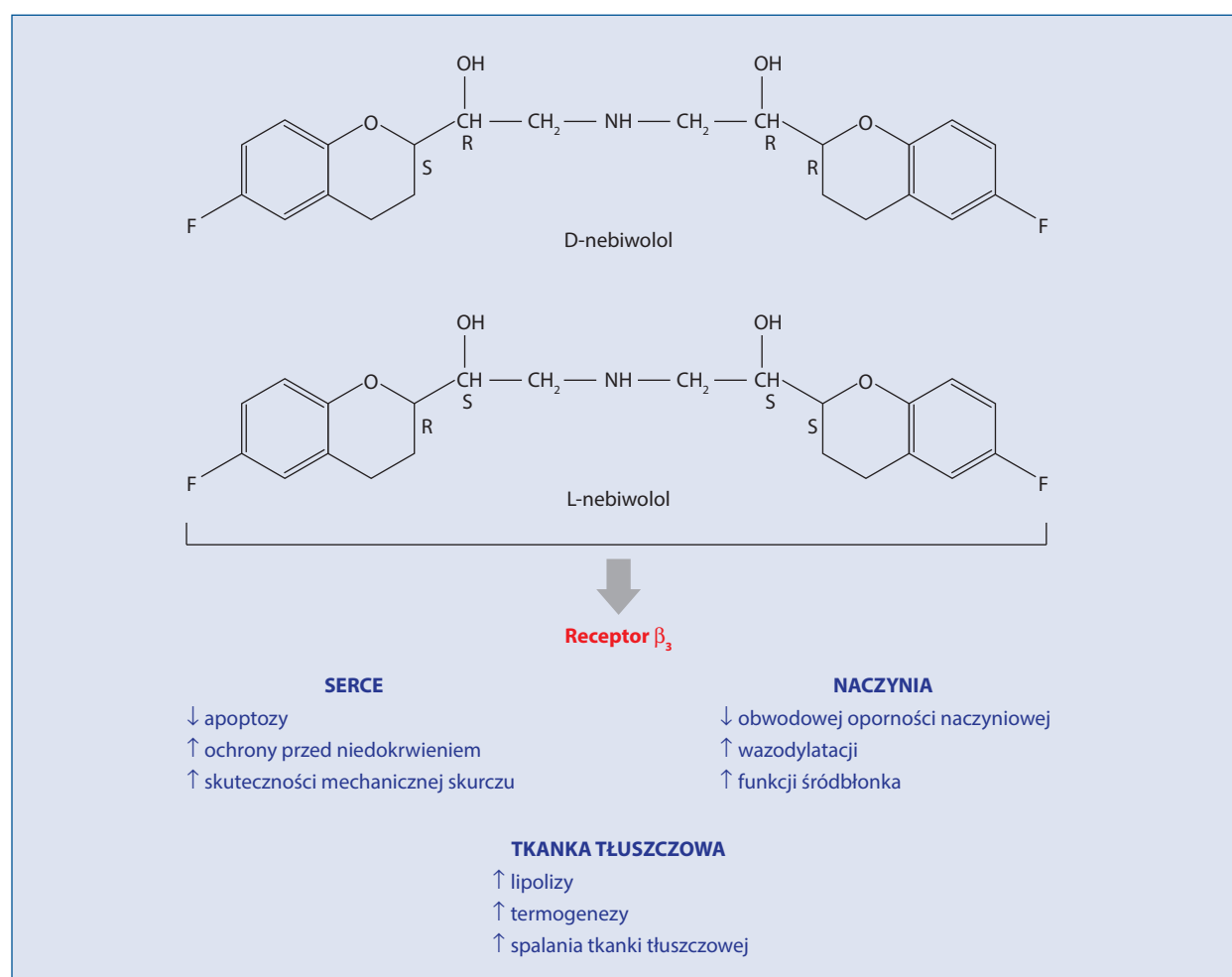
W 2010 roku zespół ekspertów, hipertensjologów i kardiologów opublikował na łamach czasopisma „Nadciśnienie Tętnicze” stanowisko dotyczące miejsca wazodylatacyjnych leków  $\beta$ -adrenolitycznych w terapii

**Tabela 3. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu 7 dni poprzedzających wizytę kontrolną**

	Pora dnia	Ciepłota skurczowa [mm Hg]	Ciepłota rozkurczowa [mm Hg]	Tętno [/min]
Dzień 1.	Rano	134, 136	76, 82	73, 69
	Wieczorem	128, 126	75, 78	70, 72
Dzień 2.	Rano	128, 134	79, 81	70, 68
	Wieczorem	132, 134	80, 78	72, 69
Dzień 3.	Rano	134, 133	84, 82	74, 73
	Wieczorem	126, 128	81, 83	68, 65
Dzień 4.	Rano	132, 130	84, 80	76, 72
	Wieczorem	126, 124	78, 81	68, 70
Dzień 5.	Rano	128, 130	75, 78	73, 76
	Wieczorem	128, 131	81, 83	62, 68
Dzień 6.	Rano	127, 129	80, 82	70, 71
	Wieczorem	128, 130	80, 78	74, 73
Dzień 7.	Rano	131, 135	81, 84	70, 68
	Wieczorem	125, 127	80, 78	65, 68
		Średnia z 6 dni (z pominięciem 1. dnia)		
		130	80	70

**Tabela 4. Farmakologiczna klasyfikacja  $\beta$ -adrenolityków na generacje i grupy w obrębie generacji (źródło [5])**

Generacja	Grupa	Charakterystyka	Przykłady
I	IA	Niekardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Okseprelolol Pindolol
	IB	Niekardioselektywne bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Propranolol Nadolol
II	IIA	Kardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Acebutolol Celiprolol
	IIB	Kardioselektywne bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Atenolol Metoprolol
	IIC	Bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, o znacząco podwyższonej kardioselektywności	Betaksolol Bisoprolol
			Metoprolol CR/ZK
III	III	Dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne	Karwedilol <b>Nebiwołol</b>

**Rycina 1.** Potencjalne korzyści pobudzenia receptorów  $\beta_3$  przez lewoskrętny enancjomer nebiwołolu

nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy tego dokumentu (prof. prof. Krzysztof J. Filipiak, Andrzej Tykarski, Danuta Czarnecka, Stefan Grajek, Krzysztof Narkiewicz, Grzegorz Opolski, Janina

Stępińska, Krystyna Widecka) jednoznacznie sformułowali swoje poglądy na temat nowoczesnych  $\beta$ -adrenolityków [4]. W dokumencie tym przypomniano najbardziej uznaną obecnie klasyfikację  $\beta$ -adrenolityków, dzielącą

leki z tej grupy na trzy generacje, a niektóre spośród generacji na grupy znakowane literami alfabetu łacińskiego (tab. 4) [5]. W swoim stanowisku eksperci zwrócili uwagę na szczególne zalety stosowania  $\beta$ -adrenolityków wazodylatoryjnych, a więc tych sklasyfikowanych w obrębie III generacji — niekardioselektywnego karwedilolu oraz kardioselektywnego nebiwololu [4].

Wiedza farmakologiczna o nebiwololu przeszła istotną ewolucję w ciągu ostatniej dekady. Aktualnie wiadomo, że stosowany w praktyce klinicznej nebiwolol jest racemiczną mieszaniną prawo- i lewoskrętnych enancjomerów w proporcji 1:1, zasadniczo różnych pod względem właściwości farmakodynamicznych. D-nebiwolol jest wysoce selektywnym  $\beta_1$ -adrenolitykiem, podczas gdy L-nebiwolol to klasyczny  $\beta_3$ -agonista (ryc. 1).

Pobudzenie receptora  $\beta_3$  w miokardium zwiększa dostępność NO dla serca, być może bezpośrednio przekładając się na efekt wazodylatoryjny w niektórych łóżyskach naczyniowych [6]. Plejotropowe, antyoksydacyjne działanie nebiwololu powiązано również z korzystnym wpływem na wybrane markery dysfunkcji śródbłonna, a dodatkowo — na parametry endokrynne tkanki tłuszczowej [7].

**Pobudzanie receptorów  $\beta_3$  w tkance tłuszczowej odpowiada za stymulację lipolizy i termogenezy (ryc. 1), a substancje agonistycznie wpływające na receptor  $\beta_3$  są obecnie testowane jako nowe leki odchudzające. Dlatego być może w przypadku nebiwololu nie obserwuje się efektu wzrostu masy ciała po wielu latach terapii, w przeciwieństwie do starszych  $\beta$ -adrenolityków.**

Są już dostępne wyniki pierwszych badań eksperymentalnych, w których w modelu ludzkiej tkanki tłuszczowej wykazuje się *in vitro* efekt „odchudzania”, a więc

zmniejszania objętości komórek tłuszczowych przy prze-mywaniu ich nebiwololem, a zwłaszcza jego lewoskrętnym enancjomerem — L-nebiwololem [8].

**Warto podkreślić, że nebiwolol jest jedynym  $\beta$ -adrenolitykiem wykazującym unikatową właściwość stymulacji spalania tkanki tłuszczowej, a wymienione cechy korzystnej modyfikacji metabolicznej powodują, że jest on optymalnym  $\beta$ -adrenolitykiem u pacjentów z nadwagą, otyłością, zespołem metabolicznym oraz cukrzycą.**

## PIŚMIENNICTWO

1. Woźakowska-Kapłon B. Nebivolol — unikalny przedstawiciel  $\beta$ -adrenolityków wazodylatoryjnych. Forum Zab Matab. 2011; 2(2): 137–141.
2. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(16): 1491–1499, doi: [10.1016/j.jacc.2009.05.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.066), indexed in Pubmed: [19815121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815121/).
3. Kostka-Jeziorny K, Gluszek J. Nebivolol. W: Tykarski A. ed. Biblioteka Nadciśnienia Tętniczego. Via Medica, Gdańsk 2009.
4. Filipiak KJ, Tykarski A, Czarnecka D, et al. Miejsce wazodylatoryjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. Nadciśnienie Tętnicze. 2010; 14(6): 421–433.
5. Filipiak KJ, Grabowski M, Opolski G. Farmakologia kliniczna leków beta-adrenolitycznych. W: Grodzicki T, Januszewicz A. ed. Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Via Medica, Gdańsk 2004: 1–42.
6. Veverka A, Nuzum DS, Jolly JL. Nebivolol: a third-generation beta-adrenergic blocker. Ann Pharmacother. 2006; 40(7-8): 1353–1360, doi: [10.1345/aph.1G708](https://doi.org/10.1345/aph.1G708), indexed in Pubmed: [16822893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822893/).
7. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens. 2006; 24(3): 591–596, doi: [10.1097/01.hjh.0000209993.26057.de](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000209993.26057.de), indexed in Pubmed: [16467663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467663/).
8. Bordicchia M, Pocognoli A, D'Anzeo M, et al. Nebivolol induces, via  $\beta_3$  adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. J Hypertens. 2014; 32(2): 389–396, doi: [10.1097/HJH.0000000000000024](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000024), indexed in Pubmed: [24256707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256707/).